

Kannabinoidiküsimus teaduspõhises kliinilises meditsiinis

Alar Irs^{1, 2, 3}

Viimastel aastatel on maailmas ja ka Eestis pakkunud palju kõneainet kannabinoidide meditsiiniline kasutamine. Diskussiooni ulatus on olnud lai: kannabinoidide toime uurimiseks paremate võimaluste loomisest kuni poliitilise kuluaaritööni, kus nähakse meditsiinilise maiguga kanepisuitsetamise legaliseerimist etapina marihuaana olmekasutusse lubamisel. Arutatud on selle üle, kas kannabinoididest oleks abi opioidide ja bensodisasepiinide paljudes riikides levinud liigkasutamise ohjamiseks. Lisaks on nii meil kui ka mujal kõneks majanduslikud aspektid, näiteks meditsiiniliseks kasutamiseks toodetud marihuaana kui tulus ekspordiartikkel (1).

Et arutus sõna sekka öelda, võib olla kasulik mõista tausta, millest see on tekkinud. Allpoolne püüab seda lisaks hiljutistele aruteludele (2, 3) pakkuda.

Peamised faktid kanepi ja kannabinoidide kohta on esitatud Ravimi-ameti veebilehel (4). Kanep on taim, mille erinevaid liike on ajaloos mitmel pool meditsiinis kasutatud. Kuivatatud lehtede, varte ja õispeade peenestatud segu on tuntud marihuanana. Kanep võib sisaldada mitutsada farmakoloogiliselt aktiivset ühendit, nende hulgas kümneid kannabinoide, millest enim kõneldud on delta-9-tetrahydrokannabinool ehk THC ja kannabidiool ehk CBD. Lisaks taimest isoleeritutele on olemas sünteetilised kannabinoidid ning endokannabinoidid ehk organismis loomulikult leiduvad kannabinoidse toimega ained (nt anandamiid).

VIIMASED AASTAKÜMNED KANNABINOIDIDE LOOS

Tänapäeva arstiteaduse olulisemad saavutused marihuaana meditsiinis

siinilise toime selgitamiseks on olnud kannabinoidide isoleerimine, sh Raphael Mechoulami avastus 1960ndatel, et üheks peamiseks toimivaks ühendiks marihuanas on tetrahydrokannabinool, ning väikese viivitusega kannabinoidiretseptorite CB1 ja CB2 avastamine vastavalt ajus ning immuunsüsteemis 1980ndatel. Sellele järgnes endokannabinoidsüsteemi rolli ja endogeensete ligandide kirjeldamine ning eksogeensete agonistide ja antagonistide sünteesimine.

Esmane entusiasm ravimiarenduses, mille tulemuseks olid nabi-loomi ja dronabinooli (sünteetilise THC) registreerimine ravimitena, möödus, kui ei õnnestunud välja töötada ravimeid, millel oleks toime, ent mis oleks vabad psühhoaktiivsetest kõrvaltoimetest. Huvi kannabinoidide meditsiinilise kasutamise suhtes tärkas taas paradoksaalsel

viisil, kui mitmesuguste tõbedega patsiendid märkasid 1980ndatel marihuaana illegaalse olmekasutuse foonil oma haigusnähtude leevendumist ning neid kogemusi avaldasid.

Kuni 1990. aastateni uuriti kannabinoide üsna piiratud mahu, kuna rahvusvahelistest narkootiliste ainete valdkonna õiguslikest alustest tulenevalt oli kannabinoidide ja marihuaana saamine uurimistööks keeruline. Ravile raskesti alluvate haigustega patsiendid, kelle saatusekaaslased olid marihuaana kasulikke toimeid kirjeldanud, tundsid ennast õigustatult üksijäetuna, kui arstiteadlased ja ravimitööstus ei suutnud kogutud teadmiste baasil kliiniliselt kasutatavaid preparaate arendada ja uurida. Siit ürgneb ehk praegugi tuntav pettumus ja umbusk arstkonna suhtes, kui kannabinoidide kasutamine avalikkuses jutuks tuleb.

1990ndate teisel poolel võeti kannabinoididest ravimite arendamine taas teemaks Ühendkuningriigis, kus valitsuse ja sealse teadusrahastaja toel ning hiljem ka ettevõtte GW Pharmaceuticals osalusel alustati mitme kliinilise uuringuga. Varasemast erinevalt jõuti arusaamiseni, et ajaloos meditsiiniliselt kasutatud kanepisortides oli erinevate kannabinoidide vahetõenäoliselt teistsugune, kui 20. sajandi teisel poolel meelemürgitamisega eesmärgil kasutatutel. Tähelepanu pöördus enam kannabidiooli toimete uurimisele (5) ning suund võeti nüüdisaegsete ravimvormide arendamisele.

Kahel viimasel aastakümnel on kannabinoidide kasutamisele teaduspõhises meditsiinis lähe-

¹ TÜ bio- ja siirdemeditsiini instituudi kliinilise farmakoloogia õppetool,

² TÜ kliinilise meditsiini instituudi südamekliinik,

³ Ravimiamet

Kirjavahetajaautor:

Alar Irs

alar.irs@ravimiamet.ee

Võtmesõnad:

kanep, poliitika, kannabinoid, tetrahydrokannabinool, kannabidiool

netud mitmel viisil: kasutatud on sünteetilisi ravimeid, aretatud ja kasvatatud on ligikaudu teadaoleva kannabinoidide sisaldusega kanepisorte või on püütud valmistada standarditud koostisega taimseid ravimpreparaate ning määratud neid olemasoleva teadusandmestiku toel retseptiravimitena (4).

Mõistliku kasutamise ja regulatsiooniga vastandub see, mis toimub Ameerika Ühendriikide paljudes osades, kus marihuaana meditsiiniliste kasutamisanalüüside üle ei ole otsustanud arstiteadlased, vaid meedia ja poliitikud (6). Kombinatsioonid kehva järelevalvega on see viinud kaheldavate tulemusteni. Näiteks Colorados legaliseeriti marihuaana meditsiiniline kasutamine üle 15 aasta tagasi ning veel 2009. aastal oli kasutajaid vaid 5051. Aastaks 2011 oli kasutajate hulk 128 698, s.t üle 2% osariigi elanikkonnast. Kasutajate enamik (69%) olid mehed keskmise vanusega 40 aastat ning peamine kasutamisanalüüs oli valu (7).

Arvestades rohkeid baasteaduslikke andmeid kannabinoidide mitmekesise bioloogilise aktiivsuse kohta, ei ole patsientide huvides, et nende kasutamine degradeerub nn alternatiivmeditsiiniks, nagu see on juhtumas. Pigem tuleks nende toimeid selgitada hea kvaliteediga kliinilistes uuringutes, vajaduse korral võttes arvesse taimsete ravimpreparaatide iseärasusi või kohandades tulemusnäitajaid nn pleiotroopsete toimete hindamiseks sobivaiks (nt elukvaliteedi mõõtmine). Võimalik, et on seisundeid, kus kannabinoidide ei oleks vaja uurida üksnes viimase valiku ravimina.

Kahjuks seguneb ka Eestis arutelu sobivas vormis kannabinoidide kättesaadavusest patsientidele, kellel on nende kasutamisest loota rohkem kasu kui kahju, segasevõitu ettepanekutega, mis on suunatud marihuaana meelemürgina kasutamise legaliseerimisele. Arstkonnal on võimalus nende teemade lahus-hoidmisel abiks olla.

ARSTIDE DILEMMA MARIHUAANA RAVIMINA MÄÄRAMISEL

Kannabinoidide sisaldavate suukaudsete retseptiravimite määramine ei erine näidustuse olemasolu korral oluliselt muu müügiloata ravimi väljakirjutamisest.

„Ravikanepiks“ kutsutud standarditud meditsiinilise kanepi väljakirjutamise üle otsustamise muudab keeruliseks selle oluline erinevus muudest tänapäeva ravivahenditest. Ravimist organismi jõudvate toimivate ainete valik ja hulk ei ole suboptimaalse ravimvormi tõttu kindel. Teaduslik tõendusmaterjal kasulikkusest erinevate näidustuste puhul on väga varieeruv ning valdavalt märksa õhem kui ravimite puhul tavaks.

Praegu kõige põhjalikum kokkuvõtte kogu olemasolevast teadusandmestikust (8) pärineb käesoleva aasta algusest ning selles on tõdetud, et on olulisel hulgal andmeid, mis viitavad marihuaana ja/või kannabinoidide efektiivsusele 1) kroonilise valu ravis täiskasvanutel, 2) kemoterapiast tingitud iivelduse ja oksendamise ravis ning 3) hulgiskleroosist tingitud spastilisuse sümptomite leevendamisel patsiendi hinnangust lähtudes. Ülevaates esitatud andmed ravi ohutuse kohta ei ole piisavad, et kindlalt hinnata kroonilise kasutamise kasu-riski suhet.

Ka nende seisundite puhul on probleemiks uuringute metoodika: patsientide väike arv, sageli ajalooline võrdlusravi ja analüüsiviis. Teadusandmete kvaliteedi probleemi selgitamine üldsusele ei ole seni õnnestunud, argument „aastakümnete jooksul on tehtud palju uuringuid“ on teaduskaugele kodanikule märksa veenvam kui kriitika, et suur osa neist uuringutest on tehtud katseklaasis või laboriloomadel, inimuuritud on erineva kannabinoidide sisalduse ja suhtega droogidega, erinevate manustamisviiside või nüüdseks asjakohatu võrdlusraviga ning andmeid ohtude kohta on püütud üldistada tervetel

isikutel meelemürgina kasutamise andmete põhjal. Seetõttu ei ole üllatav, et mida vähem arvoja teab haigusest või ravi eripärast, seda positiivsem ta ühes või teises vormis kannabinoidide kasutamise suhtes on (9).

Vaatamata andmete puudulikkusele peame olema valmis patsiendiga kannabinoidide kui ühe ravivõimaluse üle aru pidama. Viidatud monumentaalne ülevaade (8) sisaldab teavet ka muudel näidustustel kogutud andmete kohta, samuti on sellesse koondatud teadaolev info ohtude kohta, olles arstile heaks toeks.

KOKKUVÕTE

Kokkuvõtvalt mõtteid kannabinoididest:

- endokannabinoidsüsteemi mõjutavatel ainetel on ravimiarenduslik potentsiaal mitmes meditsiini valdkonnas;
- riigid peavad võimaldama teaduslikult põhjendatud hüpoteeside testimiseks vabalt korraldada kannabinoidide eelkliinilisi ja kliinilisi uuringuid;
- marihuaana suitsetamine ei ole kliinilises meditsiinis kasutamiseks ega uurimiseks sobiv manustamisviis, tuleb välja töötada täpselt teadaoleva koostisega ohutu manustamisviisiga preparaadid;
- et lootustandvast molekulist saaks ravim, tuleb valmistada kvaliteetne preparaat ja tõestada juhuslikustatud kliinilistes uuringutes kasu ja ohtude mõistlik tasakaal, ka endokannabinoidsüsteemi mõjutavate ainete puhul;
- retseptiravimina saab näidustuste ja teadusandmete kohaselt kasutada mitmeid kannabinoidipreparaate, sh meditsiiniliseks kasutamiseks mõeldud marihuaanat. Kasutusel on manustamine auruna või suu kaudu. Eestis neil praegu müügiluba ei ole ja nad on kättesaadavad sarnaselt teiste müügiloata ravimitega, lisaks on vaja Sotsiaal-

ministeeriumi erialakomisjoni nõusolekut, vajaduse korral saab nõu Ravimiametist;

- kannabinoidide toime uurimine ja meditsiiniline kasutamine on arstiteaduslik, mitte poliitiline küsimus. Arstkonnal tuleks tähele panna ja sekkuda, kui patsientide kannatusi kasutatakse kurjasti kanepi meelemürgina kasutamise populariseerimiseks.

SUMMARY

Issues of using cannabinoids in evidence based medicine

Alar Irs^{1, 2, 3}

Recent years have witnessed heated discussion about the medical use of

marijuana and the development of some cannabinoid medicinal products. The approach varies from using the medical argument in attempts to legalize the recreational use of marijuana to the more rational calls of liberalizing the regulations to allow better research of cannabinoids.

A short summary of the recent history of the cannabinoid discoveries and political developments is provided, in contrast with the controlled evidence based medical use and the loosely evidence related indications approved by the legislators in several parts of the US.

The available clinical evidence is briefly reviewed and current possibilities for the use of different cannabinoid products and medical marijuana in Estonia are described.

Creating better environment for cannabinoid research and develop-

ment of contemporary pharmaceutical formulations is supported. However, attempts to use the sufferings of patients to promote the cause of legalizing the recreational use of marijuana must be identified and correctly labelled.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Lohu, E. Kanepituru parema reguleerimise ettepanekud Riigikogule. <https://rahvaalgatus.ee/initiatives/059ea23f-cef3-4ab5-a138-ad-fe915328ee/vote> (vaadatud 02.05.2017).
2. Kalda A, Haldre S, Padrik P. Kanepi ja kannabinoidide kasutamise võimalused meditsiinis. Täienduskonverents Kliinik 2017. <http://www.utv.ee/naita?id=25226> (vaadatud 02.05.2017).
3. Riigikogu sotsiaalkomisjon. Kollektiivsetest pöördumistest kanepi teemal, 11.04.2017. <https://www.youtube.com/watch?v=y3KuesTgxDO&list=PLU985AFYCOTNOPxTz2Q7pJPuylchma5BY&index=2> (vaadatud 02.05.2017).
4. Ravimiamet. Kanepi ja kannabinoidide meditsiiniline kasutamine. <https://www.ravimiamet.ee/kanepi-ja-kannabinoidide-meditsiiniline-kasutamine> (vaadatud 02.04.2017).
5. Crowther SM, Reynolds LA, Tansey E M, eds. The medicalization of cannabis. Wellcome Witnesses to Twentieth Century Medicine, vol. 40. London: Wellcome Trust Centre for the History of Medicine at UCL; 2010.
6. Wilkinson ST, D'Souza DC. Problems with the medicalization of marijuana. *JAMA* 2014;311:2377–8.
7. Rubin E. The medicalization of marijuana. *Coloradio and medical arijuana*. <https://www.psychologytoday.com/blog/demystifying-psychiatry/201109/the-medicalization-marijuana>.
8. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. The health effects of cannabis and cannabinoids: The current state of evidence and recommendations for research. Washington: The National Academies Press; 2017.
9. Mathern, GW, Beninsig L, Nehlig A. Fewer specialists support using medical marijuana and CBD in treating epilepsy patients compared with other medical professionals and patients: result of epilepsy's survey. *Epilepsia* 2015;56:1–6.

¹ Chair of Clinical Pharmacology, Institute of Biomedicine and Translational Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia,

² Department of Cardiology, Institute of Clinical Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia,

³ State Agency of Medicines, Tartu, Estonia

Correspondence to:

Alar Irs
alar.irs@ravimiamet.ee

Keywords:

medical marijuana, politics, cannabinoid, tetrahydrocannabinol, cannabidiol